

**Patent Number(s):**

CN1299821-A; CN1120844-C

**Title:**

New lactone compound and its synthesis and use

**Inventor Name(s):**

TIAN W, LI M, YIN H

**Patent Assignee Name(s) and Code(s):**

SHANGHAI ORGANIC CHEM INST (SHAN-Non-standard)

**Derwent Primary Accession Number:**

2001-515291 [54]

**Abstract:**

NOVELTY - New lactone compound is prepared by using polar solvent comprising peroxyorganic acid to oxidize sapogenin to obtain steroid lactone with C22 and 3-methyl-gamma-butyrolactone. The steroid lactone undergoes hydrolysis, Jones reagent oxidation, Huang Min-long reduction, ether reaction, rearrangement, dehalogenation reaction or photochemical reaction and oxidation reaction to obtain other lactone.

USE - It can be used for synthesizing chiral methyl contained compounds of chiral liquid crystal and insect pheromone and natural steroid molecules of pyrazine double steroid and brassnosteroid, and synthesizing steroid medicine.

ADVANTAGE - Said invention is moderate in reaction condition, low in cost and high in yield, and has no pollution.

**International Patent Classification:**

C07D-307/58; C07J-071/00

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07J 71/00

C07D307/58



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00127974.2

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1120844C

[22] 申请日 2000.12.22 [21] 申请号 00127974.2

[71] 专利权人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市枫林路 354 号

[72] 发明人 田伟生 李 民 殷海峰 汤小虎

审查员 曾武宗

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

代理人 郭震中 李昌群

权利要求书 3 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 内酯化合物、合成方法及其用途

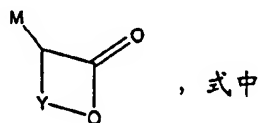
[57] 摘要

本发明涉及内酯化合物、合成方法及用途。在极性溶剂中用过氧有机酸氧化甾体皂甙元，得到具有 22 碳的甾体内酯和 3-甲基- $\gamma$ -丁内酯。上述甾体内酯通过水解、Jones' s 试剂氧化、黄鸣龙还原、醚反应、重排、脱卤反应或光化/氧化反应还可得其它甾体内酯。其可用于合成手性液晶、昆虫信息素等含手性甲基的化合物，吡嗪双甾体，油菜甾醇等天然甾体分子，其转化所得孕甾醇或雄酮可用作合成甾体药物。该法条件温和、成本低、得率高、无污染。

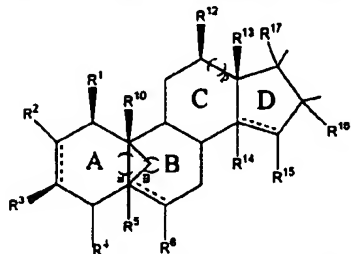
ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1. 一种内酯化合物, 具有如下分子通式:



M=  $\alpha$ -甲基, Y 具有如下分子式:



Y 中, n 或 m=0 或 1, p=单键或-O-,

$R^1 = H$ , 或者与  $R^2$  或  $R^{10}$  相连为 A 环的双键;

$R^2 = H$ , 或者与  $R^1$  或  $R^3$  相连为 A 环的双键;

$R^3 = H, OH, =O, CH_3O, CH_3COO, CH_3OCH_2O, C_6H_5COO, C_6H_5CH_2O, R_1SO_3$ , 或者与  $R^2$  相连为 A 环的双键, 其中  $R_1 = HCF_2CF_2OCF_2CF_2, CF_3(CF_2)_2, CF_3(CF_2)_3, CF_3$  或  $CH_3OOCCH_2$ ;

$R^4 = H$ , 或者与  $R^5$  相连为 A 环的双键;

$R^5 = H, X, OH$ , 或者与  $R^4$  或  $R^6$  相连为 A 环或 B 环的双键, 或者与  $R^6$  相连为-O-;

$R^6 = H, OH, X, CH_3COO$ , 或者与  $R^5$  相连为 -CH<sub>2</sub>-O-, 或者与  $R^7$  相连为 B 环的双键, 或者与  $R^7$  相连为-O-, 或者与  $R^{10}$  相连为 -CH<sub>2</sub>-O-, 其中 X=F, Cl, Br 或 I;

$R^{10} = H, CH_3, CH_2OH$ , 或者与  $R^6$  相连为 -CH<sub>2</sub>-O-;

$R^{12} = H, =O, CH_3COO$  或  $CH_3OCH_2O$ ;

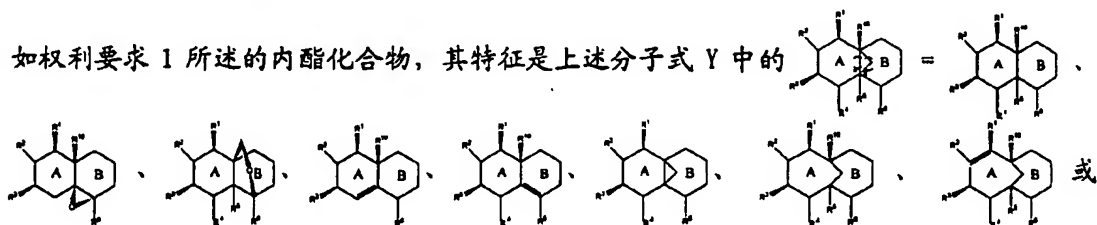
$R^{13} = H, CH_3, OH, CH_3COO$ ;

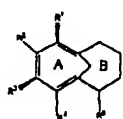
$R^{14}$  和  $R^{15} = H$  或相连为 D 环上的双键;

$R^{16}$  或  $R^{17} = H$  或 OH;

上述分子式中碳的价数均为 4, 并且当  $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$  和  $R^{17}$  都=H, 且  $R^{10}$  和  $R^{13} = CH_3$  时,  $R^3 \neq CH_3COO$ ; 并且当  $R^1, R^2, R^4, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$  和  $R^{17}$  都=H, 且  $R^5$  和  $R^6$  相连为-O-,  $R^{10}$  和  $R^{13} = CH_3$  时,  $R^3 \neq CH_3COO$ ; 并且当  $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{14}, R^{15}, R^{16}$  和  $R^{17}$  都=H, 且  $R^{12} = =O, R^{10}$  和  $R^{13} = CH_3$  时,  $R^3 \neq CH_3COO$ .

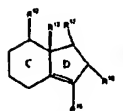
2. 如权利要求 1 所述的内酯化合物, 其特征是上述分子式 Y 中的

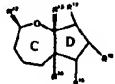




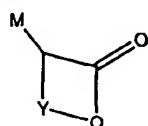
，式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{10}$  的定义和限制如权利要求 1 所述。

3. 如权利要求 1 所述的内酯化合物，其特征是上述分子式 Y 中的

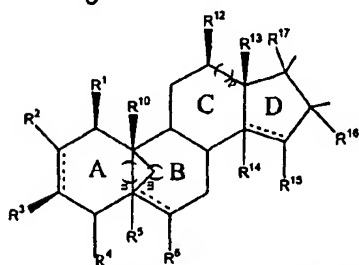


或 ，式中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{17}$  的定义和限制如权利要求 1 所述。

4. 如权利要求 1 所述的内酯化合物的合成方法，该内酯化合物具有如下分子通式：



，式中， $M = H$  时， $Y = -\text{HC}-\text{CH}_2-$ ； $M = \alpha$ -甲基时，Y 具有如下分子式：



Y 中， $n$  或  $m=0$  或 1； $p$ =单键或  $-O-$ ；

$R^1 = H$ ，或者与  $R^2$  或  $R^{10}$  相连为 A 环的双键；

$R^2 = H$ ，或者与  $R^1$  或  $R^3$  相连为 A 环的双键；

$R^3 = H$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $CH_3O$ 、 $CH_3COO$ 、 $CH_3OCH_2O$ 、 $C_6H_5COO$ 、 $C_6H_5CH_2O$ 、 $R_fSO_3$ ，或者与  $R^2$  相连为 A 环的双键，其中  $R_f = HCF_2CF_2OCF_2CF_2$ 、 $CF_3(CF_2)_1$ 、 $CF_3(CF_2)_3$ 、 $CF_3$  或  $CH_3OCCF_2$ ；

$R^4 = H$ ，或者与  $R^5$  相连为 A 环的双键；

$R^5 = H$ 、 $X$ 、 $OH$ ，或者与  $R^4$  或  $R^6$  相连为 A 环或 B 环的双键，或者与  $R^6$  相连为  $-O-$ ；

$R^6 = H$ 、 $OH$ 、 $X$ 、 $CH_3COO$ ，或者与  $R^1$  相连为  $-\text{CH}_2-O-$ ，或者与  $R^5$  相连为 B 环的双键，或者与  $R^5$  相连为  $-O-$ ，或者与  $R^{10}$  相连为  $-\text{CH}_2-O-$ ，其中  $X = F$ 、 $Cl$ 、 $Br$  或  $I$ ；

$R^{10} = H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2OH$ ，或者与  $R^6$  相连为  $-\text{CH}_2-O-$ ；

$R^{12} = H$ 、 $=O$ 、 $CH_3COO$  或  $CH_3OCH_2O$ ；

$R^{13} = H$ 、 $CH_3$ 、 $OH$ 、 $CH_3COO$ ；

$R^{14}$  和  $R^{15} = H$  或相连为 D 环上的双键；

$R^{16}$  或  $R^{17} = H$  或  $OH$ ；

上述分子式中碳的价数均为 4；

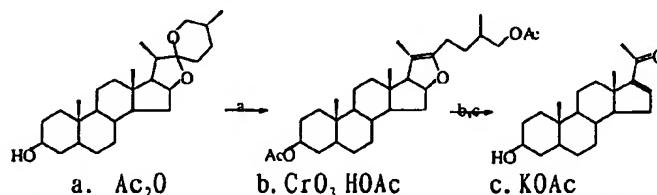
其特征是包括如下步骤 1) 或步骤 1) 和 2)：

- 1) 在极性溶剂中和 0-60°C 时, 有机氧化剂、甾体皂甙元和反应添加剂的摩尔比为 1.0-2.5:1:0.0005-1, 反应 5-40 小时, 得到甾体内酯化合物和 3(R)-甲基- $\gamma$ -丁内酯, 所述的反应添加剂是溴、碘、溴或碘的有机盐或者溴或碘的有机盐。
- 2) 将 1) 所得甾体内酯化合物用常规的水解、Jones 试剂氧化、黄鸣龙还原、醚反应、脱卤反应、光化/氧化反应或重排反应中的任一步或几步反应。
5. 如权利要求 4 所述的内酯化合物的合成方法, 其特征是所述甾体皂甙元是包括薯蓣皂甙元 (Diosgenin)、剑麻皂甙元 (Tigogenin)、知母皂甙元 (Sarsapogenin)、喷甾皂甙元 (pennogenin)、洛柯皂甙元 (Rocogenin)、薤麻皂甙元 (Hecogenin)、5 $\alpha$ -3 $\beta$ -甲磺酰氧基-6 $\alpha$ -乙酰氧基-甾体皂甙元、3 $\beta$ , 6 $\beta$ -乙酰氧基-5 $\alpha$ -羟基-甾体皂甙元、3 $\beta$ -羟基-5-溴-6(19)-环氧-甾体皂甙元及它们的乙酸酯在内的天然皂甙元和天然皂甙元的修饰物。
6. 如权利要求 4 所述的内酯化合物的合成方法, 其特征是所述有机氧化剂是包括过氧三氟乙酸, 过氧乙酸, 过氧苯甲酸, 间卤过氧苯甲酸, 邻甲酸过氧苯甲酸, 单过氧马来酸, 单过氧邻苯二甲酸的镁盐, 硝基取代的过氧苯甲酸, 过氧化二苯甲酰, 过氧叔丁醇, 过氧磺酸在内的脂肪和芳香的有机氧化试剂。
7. 如权利要求 4 所述的内酯化合物的合成方法, 其特征是所述极性溶剂是包括二卤甲烷、三卤甲烷、四氢呋喃、二甲亚砆、N, N-二甲基甲酰胺、低碳链醚、低碳链醇在内的质子或非质子极性溶剂。
8. 如权利要求 4 所述的内酯化合物的合成方法, 其特征是所述重排反应是在有机溶剂中和 -5-30°C 时, 底物、磺化试剂  $R_fSO_2F$  和碱的摩尔比为 1: 1-10: 2-20, 反应 5-24 小时, 其中  $R_f$  如权利要求 1 或 4 所述, 碱包括吡啶、2, 6-二甲基吡啶、 $N(CH_3)_3$ 、 $[(CH_3)_2CH]_3NH$ 、 $Na_2CO_3$ 、NaH、 $(CH_3)_3COK$ 、NaOH、KOH、 $NH_3$ 、1, 5-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-5-烯、1, 8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯和  $(C_4H_9)_4NF$ 。
9. 如权利要求 1 所述的内酯化合物的用途, 其特征是用作合成包括 22-甾醛, 22-甾酸, 16-甾醇, 16-甾烯, 15-甾烯在内的甾体化合物和含手性甲基侧链的化合物的前体。
10. 如权利要求 1 或 8 所述的内酯化合物的用途, 其特征是用作合成具有活性的天然甾体分子和甾体药物。

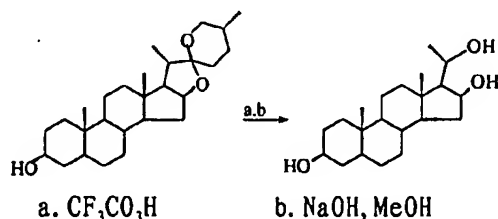
## 内酯化合物、合成方法及其用途

本发明涉及一类新型内酯化合物、降解得到该化合物的方法及降解产物的用途。

甾体皂甙元，如薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，菴麻皂甙及其类似物一直是制造各种甾体药物重要的化工原料，我国拥有丰富的甾体皂甙元资源，薯蓣皂甙元是我国甾体工业的基础。如何合理有效地利用我国的甾体皂甙元资源是一个现实而又迫切的问题。然而利用甾体皂甙元合成甾体药物，首先需要将甾体皂甙元降解成孕甾或雄甾化合物。迄今为止，已经报道的成熟的降解方法主要有两种：1. 1947年由Marker R.E.所公开的(*J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 2167)在高压釜中，将甾体皂甙元和乙酸酐加热至200°C裂解成假甾体皂甙元，再经铬酐氧化以及消除反应后得到相应的孕甾酮的方法。三步总得率大约为60%。以剑麻皂甙元为例，反应式如下：



尽管此后不断有化学家对这一方法加以改进，但仅限于对反应试剂的变换(Micovic I.V. *Synthesis*, 1990, 591)，而未能改变该方法的诸多缺陷：反应中乙酸酐用量大；反应设备所受的腐蚀强；反应条件恶劣；反应产生的废液和废渣带来环境污染。这些问题也一直困扰着人们。2. 1996年由田伟生教授所公开的(中国专利，申请号：96116304.6)通过有机过氧酸对甾体皂甙元的氧化，碱水解得到具有三个手性碳的孕甾醇的方法，两步总得率可达90%以上。以剑麻皂甙元为例，反应式如下：



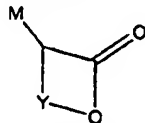
这一方法得到的孕甾醇可视为是孕甾酮的对等体。

本发明的目的之一是提供一类新型的内酯化合物。

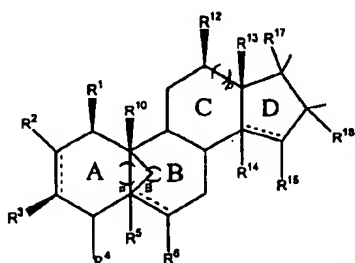
本发明的目的之二是提供一种降解甾体皂甙元成为内酯的方法。

本发明的目的之三是提供上述化合物的用途。

本发明的化合物具有如下分子通式：



式中， $M = \text{H}$  时， $Y = -\text{HC}-\text{CH}_2-$ ； $M = \alpha\text{-甲基}$ 时， $Y$  具有如下分子式：



Y 中, n 或 m=0 或 1, p=单键或-O-,

$R^1 = H$ , 或者与  $R^2$  或  $R^{10}$  相连为 A 环的双键;

$R^2 = H$ , 或者与  $R^1$  或  $R^3$  相连为 A 环的双键;

$R^3 = H, OH, =O, CH_3O, CH_3COO, CH_3OCH_2O, C_6H_5COO, C_6H_5CH_2O, R_fSO_3$ , 或者与  $R^2$  相连为 A 环的双键, 其中  $R_f = HCF_2CF_2OCF_2CF_2, CF_3(CF_2)_7, CF_3(CF_2)_3, CF_3$  或  $CH_3OCCF_3$ ;

$R^4 = H$ , 或者与  $R^5$  相连为 A 环的双键;

$R^5 = H, X, OH$ , 或者与  $R^4$  或  $R^6$  相连为 A 环或 B 环的双键, 或者与  $R^6$  相连为 -O-;

$R^6 = H, OH, X, CH_3COO$ , 或者与  $R^1$  相连为  $-CH_2-O-$ , 或者与  $R^5$  相连为 B 环的双键, 或者与  $R^5$  相连为 -O-, 或者与  $R^{10}$  相连为  $-CH_2-O-$ , 其中  $X = F, Cl, Br$  或  $I$ ;

$R^{10} = H, CH_3, CH_2OH$ , 或者与  $R^6$  相连为  $-CH_2-O-$ ;

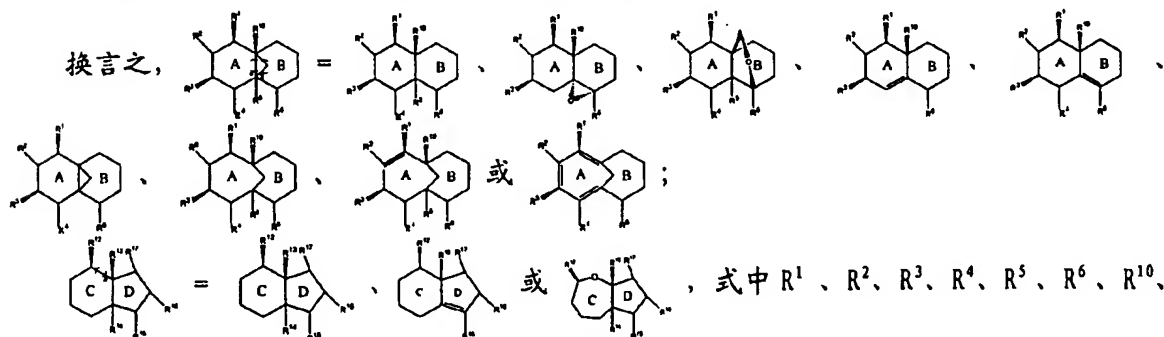
$R^{12} = H, =O, CH_3COO$  或  $CH_3OCH_2O$ ;

$R^{13} = H, CH_3, OH, CH_3COO$ ;

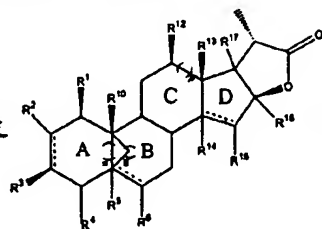
$R^{14}$  和  $R^{15} = H$  或相连为 D 环上的双键;

$R^{16}$  或  $R^{17} = H$  或  $OH$ ;

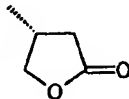
上述分子式中碳的价数均为 4, 并且当  $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$  和  $R^{17}$  都=H, 且  $R^{10}$  和  $R^{13} = CH_3$  时,  $R^3 \neq CH_3COO$ .



总之, 本发明的化合物可以是



或

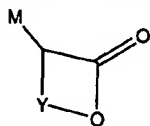


, 例如:  $5\alpha-3\beta$

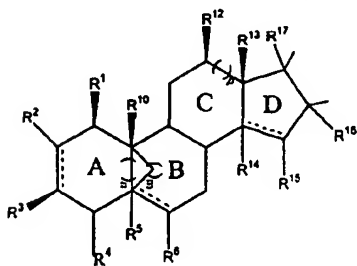
-乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯、5 $\alpha$ -3 $\beta$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯、5 $\alpha$ -3-氧代-22-甾酸-16-醇内酯、5 $\alpha$ -22-甾酸-16-醇内酯、5 $\alpha$ -3 $\beta$ , 12 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯、5 $\beta$ -3 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯、5 $\alpha$ -3 $\beta$ -甲磺酰氧基-6 $\alpha$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ -乙酰氧基-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -氧代-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ , 6 $\beta$ -乙酰氧基-5 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ -乙酰氧基-12-酮-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ -乙酰氧基-12-酮-C-高-13-氧杂-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ -羟基-5-溴-6(19)-环氧-22-甾酸-16-醇内酯、3-氧代-19-羟甲基-高-甾-4-烯-22-酸-16-醇内酯、3-氧代-10(19)-甲撑基-甾-1-烯-22-酸-16-醇内酯、3-(5H-3-氧代八氟戊烷基磺酰氧基)-10(19)-甲撑基-5(10)-断-甾-1(10), 2, 4-三烯-22-酸-16-醇内酯、3 $\beta$ , 12 $\beta$ -二甲氧基甲基-羟基-16 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ , 12 $\beta$ -二甲氧基甲基-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ , 12 $\beta$ -二甲氧基甲基-17 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ -苄氧基-5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -二溴-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ -苄氧基-5-烯-22-甾酸-16-醇内酯、3 $\beta$ -乙酰氧基-12-氧代-5-甾-14(15)-烯-22-酸-16-醇内酯、3(R)-甲基- $\gamma$ -丁内酯等。

本发明方法是在极性溶剂中, 通过过氧有机酸对甾体皂甙元的氧化, 反应后加还原剂还原过量的氧化剂, 再经过常规后处理后得到内酯化合物, 或者将前述内酯化合物进一步

反应合成其它内酯化合物, 产物具有如下分子通式:



式中,  $M = H$  时,  $Y = -\text{HC}-\text{CH}_2-$ ;  $M = \alpha$ -甲基时,  $Y$  具有如下分子式:



$Y$  中,  $n$  或  $m=0$  或  $1$ ,  $p$ =单键或 $-O-$ ,

$R^1 = H$ , 或者与  $R^2$  或  $R^{10}$  相连为 A 环的双键;

$R^2 = H$ , 或者与  $R^1$  或  $R^3$  相连为 A 环的双键;

$R^3 = H$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $CH_3O$ 、 $CH_3COO$ 、 $CH_3OCH_2O$ 、 $C_6H_5COO$ 、 $C_6H_5CH_2O$ 、 $R_fSO_3$ , 或者与  $R^1$  相连为 A 环的双键, 其中  $R_f = HCF_2CF_2OCF_2CF_2$ 、 $CF_3(CF_2)_7$ 、 $CF_3(CF_2)_3$ 、 $CF_3$  或  $CH_3OCCF_2$ ;

$R^4 = H$ , 或者与  $R^5$  相连为 A 环的双键;

$R^5 = H$ 、 $X$ 、 $OH$ , 或者与  $R^4$  或  $R^6$  相连为 A 环或 B 环的双键, 或者与  $R^6$  相连为 $-O-$ ;



$R^6 = H, OH, X, CH_3COO$ , 或者与  $R^1$  相连为  $-CH_2-O-$ , 或者与  $R^5$  相连为 B 环的双键, 或者与  $R^5$  相连为  $-O-$ , 或者与  $R^{10}$  相连为  $-CH_2-O-$ , 其中  $X = F, Cl, Br$  或  $I$ ;

$R^{10} = H, CH_3, CH_2OH$ , 或者与  $R^6$  相连为  $-CH_2-O-$ ;

$R^{12} = H, =O, CH_3COO$  或  $CH_3OCH_2O$ ;

$R^{13} = H, CH_3, OH, CH_3COO$ ;

$R^{14}$  和  $R^{15} = H$  或相连为 D 环上的双键;

$R^{16}$  或  $R^{17} = H$  或  $OH$ ;

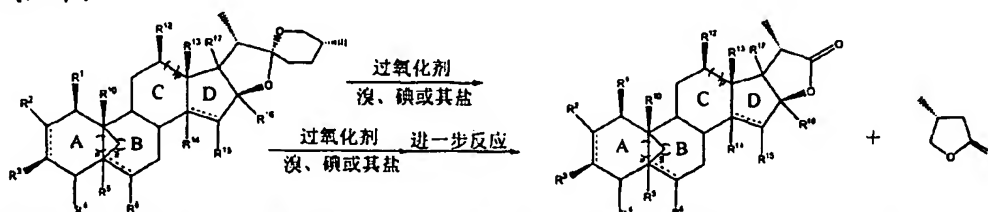
上述分子式中碳的价数均为 4;

该方法具体包括如下步骤:

在极性溶剂中和  $0-60^\circ C$  时, 有机氧化剂、甾体皂甙元和反应添加剂的摩尔比为  $1.0-2.5:1:0.0005-1$ , 推荐为  $1.5-2:1:0.001-0.2$ , 反应  $5-40$  小时。所述反应添加剂是溴、碘或其盐。反应后可用还原剂分解过量的有机氧化剂。有机物经过萃取, 洗涤, 干燥, 浓缩一系列常规后处理后, 用醇或醇-醚, 醇-酯溶剂对粗品重结晶, 得到无色结晶的甾体内酯化合物。萃取过的水相和重结晶后的母液通过用醚类溶剂再次提取, 干燥, 浓缩, 减压蒸馏等后处理, 另得 3(R)-甲基- $\gamma$ -丁内酯。

上述甾体内酯化合物可通过用常规的水解、Jones 试剂氧化、黄鸣龙还原、醚反应、脱卤反应、光化/氧化反应和重排反应(中国专利, 申请号: 97106575.6)等中的任一步或几步进而得到其它的甾体内酯化合物。其中所述重排反应是在有机溶剂中和  $-5-30^\circ C$  时, 底物、磺化试剂  $R_fSO_3F$  和碱的摩尔比为  $1:1-10:2-20$ , 反应  $5-24$  小时,  $R_f$  如前所述, 碱包括吡啶、2,6-二甲基吡啶、 $N(CH_3)_3$ 、 $[(CH_3)_2CH]_2NH$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $NaH$ 、 $(CH_3)_3COK$ 、 $NaOH$ 、 $KOH$ 、 $NH_3$ 、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯(DBU)和  $(C_4H_9)_4NF$  等。其余反应均按常规操作进行。

反应式如下:



所述有机氧化剂包括: 过氧三氟乙酸, 过氧乙酸, 过氧苯甲酸, 间卤过氧苯甲酸, 邻甲酸过氧苯甲酸, 单过氧马来酸, 单过氧邻苯二甲酸的镁盐, 硝基取代的过氧苯甲酸, 过氧化二苯甲酰, 过氧叔丁醇, 过氧磺酸等以及其他脂肪和芳香的有机氧化试剂;

所述甾体皂甙元包括: 所述甾体皂甙元包括天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物, 如薯蓣皂甙元(Diosgenin)、剑麻皂甙元(Tigogenin)、知母皂甙元(Sarsasapogenin)、喷甾皂甙元(pennogenin)、洛柯皂甙元(Rocogenin)、薯蓣皂甙元(Hecogenin)、 $5\alpha-3\beta$ -甲磺酰氧基- $6\alpha$ -乙酰氧基-甾体皂甙元、 $3\beta, 6\beta$ -乙酰氧基- $5\alpha$ -羟基-甾体皂甙元、 $3\beta$ -羟基-5-溴-6(19)-环氧-甾体皂甙元、洛柯皂甙元二乙酸酯、知母皂甙元乙酸酯、薯蓣皂甙元乙酸酯、薯蓣皂甙元乙酸酯等;

所述溴、碘或其盐包括: 溴、碘、溴或碘的有机盐或者溴或碘的无机盐, 如溴化钠, 溴化锂, 溴化镁, 碘化钠, 碘化钾, 四丁基碘化铵等;

所述极性溶剂包括: 二卤甲烷, 三卤甲烷, 四氢呋喃, 乙醚, 异丙醚, 甲醇, 乙醇, 叔丁醇, 二甲亚砜,  $N, N$ -二甲基甲酰胺等卤代烃, 醚类, 醇类, 酰胺类等质子或非质子

极性溶剂;

所述还原剂包括:亚硫酸钠,亚硫酸氢钠,焦亚硫酸氢钠,硫代硫酸钠,保险粉等;

所述醇包括:甲醇,乙醇,异丙醇,叔丁醇,正丁醇等;

所述醚包括:乙醚,异丙醚,乙二醇二甲醚等;

所述酯包括:乙酸乙酯,甲酸乙酯,乙酸异丙酯,甲酸叔丁酯等。

本方法所得甾体内酯可视为 22-甾醛, 22-甾酸, 16-甾醇, 16-甾烯, 15-甾烯等一系列甾体化合物的前体。迄今为止发现的许多有显著的生理活性的甾体分子,不少都具有 22 位功能团或 D 环上含有功能团,有的甚至是这两个位置高度功能化。例如具有强烈抗肿瘤活性的吡嗪双甾体(田伟生等,药学学报,1999,34,552)和虎眼万年青皂甙(Mimaki, Y. et al Phytochemistry, 1992, 31, 3969);具有促进植物生长作用的油菜甾醇(田伟生,有机化学,1984,4,259);具有多种重要生物活性的甾体皂甙元及其皂甙,如 Pennogenin 等(张建波等,有机化学,2000,20,663)。本发明所得到新型的甾体内酯化合物作为合成这些生物活性甾体分子的中间体,可以使合成的途径更为简洁,有效。这一类内酯稍加改造,便能得到 16 位手性羟基和 22 位醛的结构。由于 22 位和 16 位这两个功能团的存在,使得甾体分子的 C14-C22 位都得到了活化,从而为生物活性分子的合成打下了基础。不但如此,这一类甾体内酯还可以通过已知的化学转化,进一步得到孕甾或雄甾化合物,从而用于甾体药物的合成。

本方法所得的另一内酯 3(R)-甲基- $\gamma$ -丁内酯则可成为合成手性甲基侧化合物,如手性液晶,昆虫信息素,维生素 E 等的重要原料。

与现有技术相比,本发明提供了一类新的内酯化合物;本发明方法能够简便而且有效的降解甾体皂甙元,其反应条件温和,可在室温下进行;反应操作简便,无需特殊的设备;步骤简短;反应得率高,可达 80-95%;因反应中所产生的乙酸,三氟乙酸等沸点低,可以回收利用而又没有环境污染,实际反应中消耗的是过氧化氢,所以反应成本低;产物甾体内酯不仅可以用于合成许多活性甾体分子,也可以用于甾体药物的合成;产物 3(R)-甲基- $\gamma$ -丁内酯则可成为合成手性甲基侧链化合物的重要原料。

以下实施例有助于理解本发明,但不限于本发明。

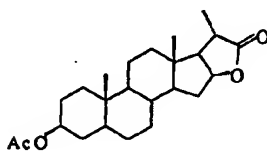
#### 实施例 1:

##### 5 $\alpha$ -3 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯:

新制的过氧三氟乙酸: 0.5ml 的三氟乙酸酐溶于 2ml 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中,冷至 0°C,缓慢的加入 0.5ml 的 96% 的  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液,10mins 内滴加完毕,保温在 0°C 剧烈搅拌 30mins 后,升温至室温搅拌 30mins 就得到新制的过氧三氟乙酸溶液。

甾体皂甙元 10mmol 溶于 50ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中,搅拌下加入 260mg (1mmol)  $\text{I}_2$ ,冷至 0°C,缓慢地滴加新制的三氟过氧乙酸溶液,30mins 内加毕,继续保温在 0°C 搅拌 1 小时后,升温至室温, TLC 跟踪至原料消失;向反应瓶中加入 5ml 饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  溶液,剧烈搅拌至溶液无色,3 $\times$ 10ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  提取,合并有机相,依次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗,水洗,饱和食盐水洗至中性,无水  $\text{MgSO}_4$  干燥过夜,浓缩,得 22-甾酸-16-醇缩酯化合物的粗品。

粗品选用适当的溶剂重结晶,得甾体内酯的纯品。



按上述操作, 从剑麻皂甙元 (Tigogenin) 获得 5 $\alpha$ -3 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯。收率: 82%。

$[\alpha] = -46.34^\circ$  (c, 3.7, CHCl<sub>3</sub>)

mp: 222-224°C

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.9-5.0 (m, 1H, 16-H), 4.6-4.7 (m, 1H, 3-H), 2.2-2.3 (m, 1H, 20-H) 2.5-2.6 (dd, J=6.9Hz, J=0.7Hz, 1H, 17-H), 2.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 1.2 (d, J=11.4Hz, 3H, 21-H), 0.9 (s, 3H, 18-H), 0.8 (s, 3H, 19-H) ppm.

EIMS (m/z, %) 328 (M<sup>+</sup> - 60), 288 (20.96), 273 (76.42), 215 (88.16), 165 (73.34), 107 (100), 93 (93.19), 79 (80.56).

元素分析: (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>) 理论值: C% 74.23, H% 9.28

实测值: C% 74.37, H% 9.29.

#### 5 $\alpha$ -3 $\beta$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯

5 $\alpha$ -3 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯用常规方法水解得相应的 5 $\alpha$ -3 $\beta$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯。水解反应在含水乙醇等极性溶剂中和 0-60°C 时, 加入 NaOH、KOH 或 LiOH 等碱, 摩尔用量是底物的 1-20 倍, 反应 0.5-10 小时。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.8-5.0 (m, 1H, 16-H), 3.6-3.7 (m, 1H, 3-H), 2.2-2.3 (m, 1H, 20-H) 2.5-2.6 (dd, J=6.9Hz, J=0.7Hz, 1H, 17-H), 1.2 (d, J=11.4Hz, 3H, 21-H), 0.9 (s, 3H, 18-H), 0.8 (s, 3H, 19-H) ppm.

EIMS (m/z, %) 328 (M - H<sub>2</sub>O), 288 (20.96), 273 (76.42), 215 (88.16), 165 (73.34), 107 (100), 93 (93.19), 79 (80.56).

#### 5 $\alpha$ -3-氧代-22-甾酸-16-醇内酯

5 $\alpha$ -3 $\beta$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯经 Jones's 试剂氧化得到相应的 5 $\alpha$ -3-氧代-22-甾酸-16-醇内酯。反应是在丙酮等溶剂中和室温-60°C 时, CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 或 H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 和底物的摩尔比为 1-5: 1, 反应 0.5-10 小时。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.9-5.0 (m, 1H, 16-H), 2.2-2.3 (m, 1H, 20-H) 2.5-2.6 (dd, J=6.9Hz, J=0.7Hz, 1H, 17-H), 1.2 (d, J=11.4Hz, 3H, 21-H), 0.9 (s, 3H, 18-H), 0.8 (s, 3H, 19-H) ppm.

EIMS (m/z, %) 344 (M<sup>+</sup>).

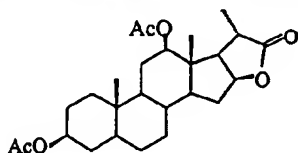
#### 5 $\alpha$ -22-甾酸-16-醇内酯

5 $\alpha$ -3-氧代-22-甾酸-16-醇内酯经过黄鸣龙还原 (J. O. C, 1983, 48, 1404) 得到相应的 5 $\alpha$ -22-甾酸-16-醇内酯。反应是在乙醇等溶剂中, 底物与水合肼的摩尔比为 1: 1-5, 回流反应 0.5-10 小时。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.9-5.0 (m, 1H, 16-H), 2.1-2.3 (m, 1H, 20-H) 2.4-2.6 (dd, J=6.9Hz, J=0.7Hz, 1H, 17-H), 1.24 (d, J=11.4Hz, 3H, 21-H), 0.9 (s, 3H, 18-H), 0.8 (s, 3H, 19-H) ppm.

EIMS (m/z, %) 328 (M<sup>+</sup>).

## 实施例 2:

5 $\alpha$ -3 $\beta$ , 12 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯:

甾体皂甙元洛柯皂甙元 (Rocogenin) 二乙酸酯 10mmol 溶于 50ml 乙醚中, 搅拌下加入 0.5mmol KI, 40°C, 缓慢地滴加新制的过氧乙酸溶液, 搅拌, TLC 跟踪至原料消失; 向反应瓶中加入 5ml 饱和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 溶液, 剧烈搅拌至溶液色, 3×10ml CHCl<sub>3</sub> 提取, 合并有机相, 依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗, 水洗, 饱和食盐水洗至中性, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜, 浓缩, 重结晶得到 5 $\alpha$ -3 $\beta$ , 12 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯。收率: 87%。

[ $\alpha$ ] = -15.49° (c, 0.24, CHCl<sub>3</sub>)

mp: 118-119°C

IR (KBr) 2937, 2854, 1774, 1735, 1456, 1374, 1247, 963 cm<sup>-1</sup>

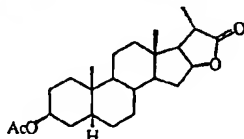
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.0 (m, 1H, 16-H), 4.6-4.7 (dd, J=11.4Hz, J=4.7Hz, 1H, 12-H), 4.6 (m, 1H, 3-H), 2.5 (m, 1H, 17-H), 2.2 (m, 1H, 20-H), 2.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 1.2 (d, J=4.0 Hz, 3H, 21-H), 0.9 (s, 3H, 18-H), 0.8 (s, 3H, 19-H) ppm.

EIMS (m/z, %) 447 (M+1), 386 (10.55), 326 (78.61), 311 (62.63), 43 (100).

元素分析: (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>) 理论值, C% 69.96, H% 8.52

实测值, C% 69.89, H% 7.97.

## 实施例 3:

5 $\beta$ -3 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯:

知母皂甙元 (Sarsapogenin) 乙酸酯 10mmol 溶于 50ml 四氢呋喃中, 搅拌下加入 0.1mmol Br<sub>2</sub>, 0-25°C, 缓慢地滴加新制的 25mmol 单过氧邻苯二甲酸镁的溶液, 搅拌 1 小时后, 升温至 60°C, TLC 跟踪至原料消失; 向反应瓶中加入 15ml 饱和焦亚硫酸氢钠溶液, 剧烈搅拌至溶液色, 3×10ml 四氢呋喃提取, 合并有机相, 依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗, 水洗, 饱和食盐水洗至中性, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜, 浓缩, 得 22-甾酸-16-醇缩酯化合物的粗品。粗品选用适当的溶剂重结晶, 得 5 $\beta$ -3 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯。收率: 86%。

[ $\alpha$ ] = -30.82° (c, 0.36, CHCl<sub>3</sub>)

mp: 190-192°C

IR (KBr) 2933, 2866, 1757, 1735, 1254, 1026, 987, 972, 518 cm<sup>-1</sup>

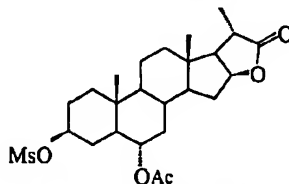
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.1, (m, 1H, 16-H), 4.9 (m, 1H, 16-H), 2.6 (m, 1H, 17-H), 2.2 (m, 1H, 20-H), 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 1.3 (d, J=7.0Hz, 3H, 21-H), 0.9 (s, 3H, 18-H), 0.7 (s, 3H, 19-H) ppm

EIMS (m/z, %) 388 (M), 328 (100), 313 (89.77), 109 (44.15), 107 (45.49).

元素分析: (C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>·1/4H<sub>2</sub>O) 理论值, C% 73.38, H% 9.30

实测值, C% 73.19, H% 9.40.

## 实施例 4:

5 $\alpha$ -3 $\beta$ -甲磺酰氧基-6 $\alpha$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯

5 $\alpha$ -3 $\beta$ -甲磺酰氧基-6 $\alpha$ -乙酰氧基-甾体皂甙元 10mmol 溶于 50ml 二甲亚砜中, 搅拌下加入 6mmol 四丁基碘化铵, 冷至 0°C, 缓慢地滴加新制的 1.5mol 邻甲酸过氧苯甲酸的溶液, 30mins 内加毕, 继续保温在 0°C 搅拌 1 小时后, 升温至室温, TLC 跟踪至原料消失; 向反应瓶中加入 5ml 饱和亚硫酸氢钠溶液, 剧烈搅拌至溶液色, 3 $\times$ 10ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取, 合并有机相, 依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗, 水洗, 饱和食盐水洗至中性, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜, 浓缩, 得 22-甾酸-16-醇缩酯化合物的粗品。粗品重结晶, 得 5 $\alpha$ -3 $\beta$ -甲磺酰氧基-6 $\alpha$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯。收率: 92%。

[ $\alpha$ ] = -14.26° (c, 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

mp: 157-158°C

IR (KBr) 2939, 2821, 1767, 1726, 1476, 1355, 1177, 935, 869cm<sup>-1</sup>

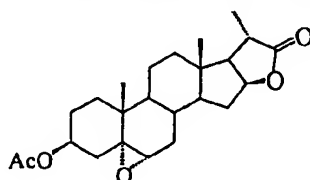
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.9-5.0 (m, 1H, 16-H), 4.6-4.7, (m, 2H, 3-H, 6-H), 3.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-), 2.6 (m, 1H, 17-H), 2.2 (m, 1H, 20-H), 2.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 1.3 (d, J=7.0Hz, 3H, 21-H), 0.9 (s, 3H, 18-H), 0.7 (s, 3H, 19-H) ppm.

EIMS (m/z, %) 407, 326 (100), 311 (37.51), 147 (32.71), 107 (41.89), 91 (32.35)

元素分析: (C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>S) 理论值, C% 62.24, H% 7.88

实测值, C% 62.39, H% 8.39.

## 实施例 5:

3 $\beta$ -乙酰氧基-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -氧代-22-甾酸-16-醇内酯

薯蓣皂甙元 (Diosgenin) 乙酸酯 10mmol 溶于 50ml N, N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下加入 6mmol 溴化镁, 冷至 0°C, 缓慢地滴加新制的 1.5mol 邻甲酸过氧苯甲酸的溶液, 30mins 内加毕, 继续保温在 0°C 搅拌 1 小时后, 升温至室温, TLC 跟踪至原料消失; 向反应瓶中加入 5ml 饱和保险粉溶液, 剧烈搅拌至溶液色, 3 $\times$ 10ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取, 合并有机相, 依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗, 水洗, 饱和食盐水洗至中性, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜, 浓缩, 得 22-甾酸-16-醇缩酯化合物的粗品。粗品重结晶, 得 5(6)-环氧化的内酯-3 $\beta$ -乙酰氧基-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -氧代-22-甾酸-16-醇内酯。收率: 65%。

[ $\alpha$ ] = 10.48° (c, 2.96, CHCl<sub>3</sub>)

mp: 106-108°C

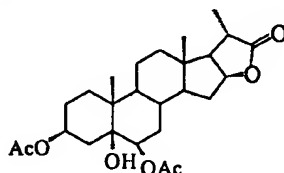
IR (KBr) 2946, 2877, 1784, 1735, 1456, 1383, 967, 880, 736 $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.1 (m, 1H, 3-H), 4.9-5.0 (m, 1H, 16-H), 4.8 (m, 1H, 6-H), 2.6 (m, 1H, 20-H), 2.1 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ), 1.1 (s, 3H, 18-H), 0.7 (s, 3H, 19-H) ppm.

EIMS ( $m/z$ , %) 401 (M-1), 342 (26.93), 309 (32.35), 105 (32.71), 43 (100).

#### 实施例 6:

3 $\beta$ , 6 $\beta$ -乙酰氧基-5 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇缩酯



用过氧叔丁醇作过氧化剂, 异丙醚作极性溶剂, 其他同实施例 1 操作从 3 $\beta$ , 6 $\beta$ -乙酰氧基-5 $\alpha$ -羟基-甾体皂甙元得到相应的 3 $\beta$ , 6 $\beta$ -乙酰氧基-5 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇缩酯。收率: 83%。

$[\alpha] = -92.39^\circ$  (c, 0.35,  $\text{CHCl}_3$ )

mp: 183-184 $^\circ\text{C}$

IR (KBr) 3487, 2943, 2876, 2852, 1773, 1734, 1456, 1376, 1183 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.1 (m, 1H, 3-H), 4.9 (m, 1H, 16-H), 4.7 (m, 1H, 6-H), 2.6 (m, 1H, 20-H), 2.1 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ), 2.0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ), 1.1 (s, 3H, 18-H), 0.7 (s, 3H, 19-H) ppm

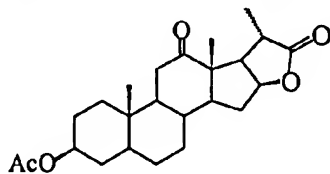
EIMS ( $m/z$ , %) 420 (7.19), 359 (6.29), 342 (100), 327 (39.56), 43 (52.79)

元素分析: ( $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$ ) 理论值, C% 67.20, H% 8.24

实测值, C% 67.02, H% 8.45。

#### 实施例 7:

3 $\beta$ -乙酰氧基-12-酮-22-甾酸-16-醇内酯



用过氧磺酸作过氧化剂, 其它操作同实施例 1, 直接降解薐麻皂甙元 (Hecogenin) 乙酸酯, 反应在室温进行 6 小时得到 3 $\beta$ -乙酰氧基-12-酮-22-甾酸-16-醇内酯作为主要反应产物。收率: 71%。

$[\alpha] = 25.12^\circ$  (c, 0.43,  $\text{CHCl}_3$ )

mp: 162-163 $^\circ\text{C}$

IR (KBr) 2945.7, 2848.8, 1773.5, 1730.2, 1704.2, 1240.7, 855.8, 902.6 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.9 (m, 1H, 16-H), 4.6 (m, 1H, 3-H), 1.4 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H, 21-H), 1.1 (s, 3H, 18-H), 0.9 (s, 3H, 19-H) ppm

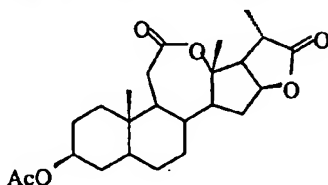
EIMS ( $m/z$ , %) 402 (M, 4.56), 342 (100), 327 (19.47), 288 (48.49), 43 (32.98)

元素分析: ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ ) 理论值, C% 70.85, H% 8.49

实测值, C % 70.54, H % 8.64.

实施例 8:

3 $\beta$ -乙酰氧基-12-酮-C-高-13-氧杂-22-甾酸-16-醇内酯



用过氧化二苯甲酰作为过氧化剂, 其它操作同实施例 1, 直接降解蕃麻皂甙元 (Hecogenin) 乙酸酯, 反应在 60°C 进行 48 小时得到作为主要反应产物 3 $\beta$ -乙酰氧基-12-酮-C-高-13-氧杂-22-甾酸-16-醇内酯。收率: 92 %

$[\alpha] = -66.99^\circ$  (c, 0.3, CHCl<sub>3</sub>)

mp: 178-180°C

IR (KBr) 2947.9, 2850.7, 1773.8, 1730.0, 1238.6, 1023.9, 1008.9, 907.0 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.90 (m, 1H, 16-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 1.4 (s, 3H, 18-H), 1.3 (d, J=7.6Hz, 3H, 21-H), 0.7 (s, 3H, 19-H) ppm

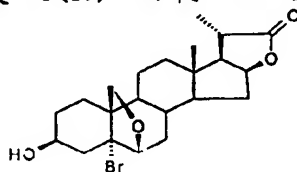
EIMS (m/z, %) 419 (M+1), 401 (6.58), 341 (18.56), 264 (51.43), 204 (100), 43 (75).

元素分析: (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>) 理论值, C % 68.90, H % 8.13

实测值, C % 69.06, H % 7.83.

实施例 9:

3 $\beta$ -羟基-5-溴-6(19)-环氧-22-甾酸-16-醇内酯



同实施例 1 操作从 3 $\beta$ -羟基-5-溴-6(19)-环氧-甾体皂甙元得到相应的 3 $\beta$ -羟基-5-溴-6(19)-环氧-22-甾酸-16-醇内酯。收率: 85%.

m. p. 262-264 °C

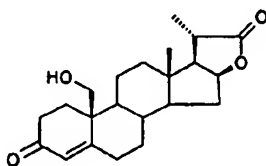
IR (KBr):  $\nu$  3416, 3333 (OH), 1778, 1741 cm<sup>-1</sup> (C=O) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, + CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 5.03 (1H, m, 16-H), 4.09 (1H, d, J = 3.9 Hz, 6 $\alpha$ -H), 4.07 (1H, m, 3-H), 3.98 (1H, d, J = 8.4 Hz, 19-Ha), 3.75 (1H, d, J = 8.4 Hz, 19-Hb), 2.62 (1H, m, 20-H), 1.33 (3H, d, J = 7.6 Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 0.81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>) ppm

EIMS: m/e 439 (M+1), 341 (M-Br-OH), 41 (100%).

实施例 10:

3-氧代-19-羟甲基-高-甾-4烯-22-酸-16-醇内酯



在 0°C, 用 Jones 试剂氧化 3 $\beta$ -羟基-5-溴-6(19)-环氧-22-甾酸-16-醇内酯得到相应的 3-氧代-19-羟甲基-高-甾-4 烯-22-酸-16-醇内酯。收率: 73%。

m. p. 208-209°C

$[\alpha]_D^{20} = +54$  (c 0.17, CHCl<sub>3</sub>)

IR (KBr):  $\nu$  3446 (OH), 1770 (内酯 C=O), 1662 ( $\alpha, \beta$ -不饱和酮 C=O), 1617 cm<sup>-1</sup> (C=C) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.91 (1H, s, 4-H), 4.97 (1H, m, 16-H), 4.05 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz, 19-Ha), 3.90 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz, 19-Hb), 2.57 (1H, m, 20-H), 1.30 (3H, d,  $J = 7.6$  Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 0.78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>).

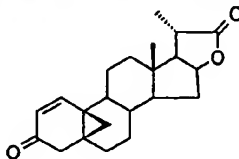
EIMS: m/e 358 (M), 328 (100%, M-CH<sub>2</sub>O)

元素分析: 理论值(%): C 73.71 H 8.44

实测值(%): C 73.15 H 8.37.

#### 实施例 11:

3-氧代-10(19)-甲撑基-甾-1-烯-22-酸-16-醇内酯



3-氧代-19-羟甲基-高-甾-4 烯-22-酸-16-醇内酯经过我们已经报道的重排反应(中国专利, 申请号: 97106575.6)得到相应的 3-氧代-10(19)-甲撑基-甾-1-烯-22-酸-16-醇内酯。反应如下: 将 0.5mmol 底物溶于 10-15ml 溶剂(无水甲苯或无水四氢呋喃)。冰水浴下滴加 1.5 eq. 的 DBU 及 1-1.5 eq. HCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>F。加毕, 反应 0.5-2 小时。将反应液经过柱, 淋洗, 合并洗涤滤液, 加入 5eq. 的三乙胺, 回流反应, TLC 跟踪, 反应结束后加入 4.0eq. 的 DBU 及 4.0eq. HCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>F, 室温至 60°C 反应, TLC 跟踪。反应后过柱、溶剂淋洗, 合并洗涤液并蒸去溶剂, 柱层析分离得中间体。收率: 88%。

m. p. 162-164 °C

$[\alpha]_D^{20} = +65$  (c 0.17, CHCl<sub>3</sub>)

IR (KBr):  $\nu$  1758(内酯 C=O), 1671 ( $\alpha, \beta$ -不饱和酮 C=O), 1608 cm<sup>-1</sup> (C=C) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.27 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz, 1-H), 5.74 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, 2-H), 4.94 (1H, m, 16-H), 2.84 (1H, d,  $J = 18.5$  Hz, 4-Ha), 2.46 (1H, d,  $J = 18.5$  Hz, 4-Hb), 1.30 (3H, d,  $J = 7.6$  Hz, 21-CH<sub>3</sub>) 1.15 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz, 19-Ha), 0.77 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.32 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz, 19-Hb)

EIMS: m/e 340 (M), 91 (100%)

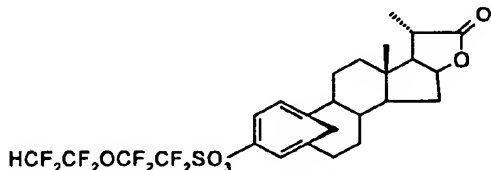
元素分析: 理论值(%): C 77.61, H 8.29

实测值(%): C 77.32, H 8.43 .



## 实施例 12:

3-(5H-3-氧代八氟戊烷基磺酰氧基)-10(19)-甲撑基-5(10)-断-甾-1(10),2,4-三烯-22-酸-16-醇内酯:



3-氧代-19-羟甲基-高-甾-4-烯-22-酸-16-醇内酯经过我们已经报道的重排反应(中国专利, 申请号: 97106576.4)得到相应的 3-(5H-3-氧代八氟戊烷基磺酰氧基)-10(19)-甲撑基-5(10)-断-甾-1(10),2,4-三烯-22-酸-16-醇内酯。反应如下: 将 0.5mmol 底物溶于 10-15ml 有机溶剂(无水甲苯或无水四氢呋喃)。冰水浴下滴加 1.5 eq. 的 DBU 及 2-5 eq.  $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 。加毕, 反应 0.5-2 小时。将反应液经过柱, 淋洗, 合并洗涤滤液, 加入 5eq. 的三乙胺, 回流反应, TLC 跟踪, 反应结束后加入 4.0eq. 的 DBU 及 4.0eq.  $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{SO}_2\text{F}$ , 室温至 60℃ 反应, TLC 跟踪。反应后过柱、溶剂淋洗, 合并洗涤液并蒸去溶剂, 柱层析分离得中间体。收率: 88%。

m. p. 127-128 °C

$[\alpha]_D^{20} = +50$  (c 0.19,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (KBr):  $\nu$  1761 (内酯 C=O), 1594  $\text{cm}^{-1}$  (环庚三烯 C=C)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.69 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, 1-H), 6.06 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, 2-H), 6.02 (1H, s, 4-H), 5.86 (1H, tt,  $J = 52.5$  Hz and 3.1 Hz,  $\text{HCF}_2\text{CF}_2$ ), 4.94 (1H, m, 16-H), 3.41 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz, 19-Ha), 2.62 (1H, m, 20-H), 1.33 (3H, d,  $J = 7.6$  Hz, 21- $\text{CH}_3$ ), 0.93 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.86 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, 19-Hb)

EIMS: m/e 622 (M+2), 145 (100%).

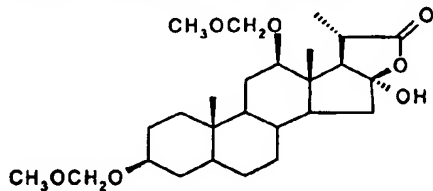
元素分析: 理论值(%): C 50.32, H 4.55

实测值(%): C 50.44, H 4.51.

## 实施例 13:

3 $\beta$ , 12 $\beta$ -二甲氧基甲基-羟基-16 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯

在氮气保护下, 将由 3 $\beta$ , 12 $\beta$ -乙酰氧基-16 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯经常规水解后得到的 3 $\beta$ , 12 $\beta$ -羟基-16 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯取 4.24g, 15g  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 加入到 50ml 无水  $\text{CHCl}_3$  中, 搅拌溶解, 加入 21ml  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}_2$ , 室温-60℃ 搅拌, TLC 跟踪至反应结束。将  $\text{CHCl}_3$  溶液加入到冰的  $\text{NaHCO}_3$  饱和溶液中, 分去水层, 有机相依次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析, 得化合物 4.713g。



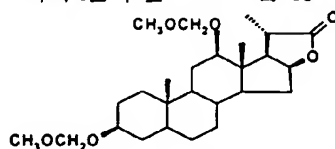
IR (KBr):  $\nu$  3377 (羟基), 1747 (内酯 C=O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.70 (1H, d,  $J = 7.68\text{Hz}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.68 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.59 (1H, d,  $J = 7.68\text{Hz}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 3.46 (1H, m, 3-H), 3.37 (6H, s, 2 x  $-\text{OCH}_3$ ), 1.41 (1H, d,  $J = 7.68\text{Hz}$ , 21- $\text{CH}_3$ ), 0.83 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.76 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ) ppm

EIMS:  $m/e$  448 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ), 404 ( $\text{M}^+-2\text{CH}_3\text{O}$ ), 45 ( $\text{CH}_3\text{OCH}^+$ ).

#### 实施例 14:

#### 3 $\beta$ , 12 $\beta$ -二甲氧基甲基-22-甾酸-16-醇内酯



5 $\alpha$ -3 $\beta$ , 12 $\beta$ -乙酰氧基-22-甾酸-16-醇内酯经过常规水解反应除去乙酸酯后, 重新与氯甲基甲基醚反应得到 3 $\beta$ , 12 $\beta$ -二甲氧基甲基-22-甾酸-16-醇内酯。醚反应是在乙醚、乙二醇二甲醚等醚或四氢呋喃的溶剂中, 底物、氯甲基甲基醚与氢氧化钠的摩尔比为 1:2-5:0.001-1, 室温反应 2-20 小时或 60 $^{\circ}\text{C}$  反应 0.5 小时

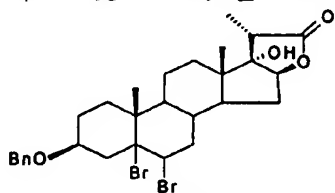
IR (KBr):  $\nu$  1758 (内酯 C=O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.94 (1H, m, 16-H), 4.71 (1H, d,  $J = 6.63\text{Hz}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.68 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.58 (1H, d,  $J = 6.63\text{Hz}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 3.49 (1H, m, 3-H), 3.37 (6H, s, 2 x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.29 (1H, dd,  $J = 11.1, 4.6\text{Hz}$ , 12-H), 1.32 (1H, d,  $J = 7.64\text{Hz}$ , 21- $\text{CH}_3$ ), 0.87 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.84 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ) ppm.

EIMS:  $m/e$  451 ( $\text{M}^++1$ ), 45 ( $\text{CH}_3\text{OCH}^+$ )

#### 实施例 15:

#### 3 $\beta$ -苄氧基-5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -二溴-17 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯



用间卤过氧苯甲酸作过氧化剂, 同实施例 1 操作从保护的喷闹皂甙元 (Pennogenin) 降解得到 3 $\beta$ , 12 $\beta$ -二甲氧基甲基-17 $\alpha$ -羟基-22-甾酸-16-醇内酯。

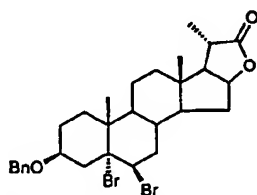
IR (KBr):  $\nu$  3415 (羟基), 1758 (内酯 C=O) 3011 ( $\text{HC}=\text{CH}$ )  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.3 (m, 5H, Ar-H), 4.9 (m, 1H, 16-H), 4.8 (m, 1H, 6-H), 4.4 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -), 4.58 (1H, dd,  $J = 7.8, 4.65\text{Hz}$ , 16-H), 3.53 (1H, m, 3-H), 1.28 (1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 21- $\text{CH}_3$ ), 0.93 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.87 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ) ppm

EIMS ( $m/z$ , %) 622 ( $\text{M}^+$ ), 604, 588, 542, 524, 478, 336, 289, 91 (100), 43 (25.17)

#### 实施例 16:

#### 3 $\beta$ -苄氧基-5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -二溴-22-甾酸-16-醇内酯



同实施例1操作,从二溴代薯蓣皂甙元(Diosgenin)乙酸酯降解得到相应的3β-苄氧基-5α,6β-二溴-22-甾酸-16-醇内酯。

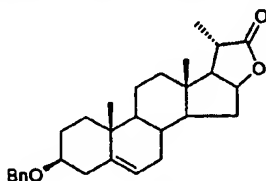
IR (KBr):  $\nu$  3415(羟基), 3011(HC=CH), 1758(内酯 C=O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.3 (m, 5H, Ar-H), 4.9 (m, 1H, 16-H), 4.8 (m, 1H, 6-H), 4.4 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 2.6 (m, 1H, 17-H), 1.3 (d, J=8.8Hz, 3H, 21-H), 0.9 (s, 3H, 18-H), 0.7 (s, 3H, 19-H) ppm

EIMS (m/z, %) 606 (M<sup>+</sup>), 588, 524, 478, 336, 289, 91, 43.

#### 实施例 17:

##### 3β-苄氧基-5-烯-22-甾酸-16-醇内酯



3β-苄氧基-5α,6β-二溴-22-甾酸-16-醇内酯与锌粉发生脱溴反应得到相应的3β-苄氧基-5-烯-22-甾酸-16-醇内酯。典型操作是在50-400ml乙醇等有机溶剂中加入12g 3β-苄氧基-5α,6β-二溴-22-甾酸-16-醇内酯, 1.8g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 0.8-4.3g 锌粉, 加热回流反应0.5-40小时, 后处理得3β-苄氧基-5-烯-22-甾酸-16-醇内酯。

$[\alpha]_D^{20} = -23.4^\circ$  (c=0.68,  $\text{CHCl}_3$ )

(KBr):  $\nu$  3415(羟基), 3011(HC=CH), 1758(内酯 C=O)  $\text{cm}^{-1}$

IR 3001, 2997, 1735, 1608, 1405, 1276, 828, 765  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.3 (m, 5H, Ar-H), 5.2 (m, 1H, 6-H), 4.9 (m, 1H, 16-H), 4.4 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 2.6 (m, 1H, 17-H), 1.2 (d, J=8.8Hz, 3H, 21-H), 1.0 (s, 3H, 18-H), 0.7 (s, 3H, 19-H) ppm

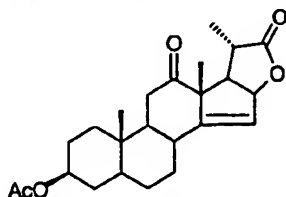
EIMS (m/z, %) 448 (M<sup>+</sup>), 356 (46.13), 324 (7.88), 288 (12.54), 91 (100), 45 (8.48);

元素分析: ( $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_3$ ) 计算值: C%, 80.19, H%8.75;

实测值: C%, 79.95, H%8.90

#### 实施例 18:

##### 3β-乙酰氧基-12-氧代-5-甾-14(15)-烯-22-酸-16-醇内酯



3β-乙酰氧基-12-酮-22-甾酸-16-醇内酯参照文献方法经过光化反应和氧化反应转化成为3β-乙酰氧基-12-氧代-5-甾-14(15)-烯-22-酸-16-醇内酯。具体步骤是先经

高压汞灯照射得到 0.5-10 小时得到 12-羟基的甾体内酯，再经 Jones 试剂氧化得到产物。  
收率：71%。

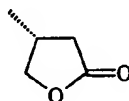
IR (KBr) 2945, 2848., 1773, 1730, 1704, 1240, 855, 902 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.48 (brs, 1H, 15-H) 5.0 (m, 1H, 16-H), 4., 4.6 (m, 1H, 3-H),  
2.5 (m, 1H, 17-H), 2.2 (m, 1H, 20-H), 2.1 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ), 1.2 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 3H, 21-H),  
0.9 (s, 3H, 18-H), 0.8 (s, 3H, 19-H) ppm.

EIMS ( $m/z$ , %) 358 ( $M^+$ ), 302 (100), 327, 288, 43.

#### 实施例 19

#### 3(R)-甲基- $\gamma$ -丁内酯



10 克剑麻皂甙元乙酸酯 (TicogeninAcetate) (22mmol) 用实施例的方法降解完全后，直接向反应瓶中加入 10 克亚硫酸氢钠，剧烈搅拌，放置过夜。有机相浓缩。快速柱层析，得到甾体产品 6.5 克。柱层析液在低于 40  $^{\circ}\text{C}$  的水温下再次浓缩，得到约 2 克高沸点的液体产品，向该液体中加入约 10ml HMPA 作为溶剂，减压蒸馏，得到 920mg，收率：42%。

IR (KBr) 2971, 1780, 1460, 1422, 1242, 1174, 1018, 838, 601, 499 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.40 (dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 3.80 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H, 4-H), 2.60 (dd,  $J=20\text{Hz}$ ,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H, 2-H), 2.2 (dd,  $J=21\text{Hz}$ ,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H, 2-H), 2.60 (t, 1H, 3-H), 1.2 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , - $\text{CH}_3$ ) ppm.

EIMS ( $m/z$ , %) 101 ( $M+1$ , 100), 83 (9.96), 71 (1.52), 56 (30.80), 50 (1.03), 41 (63.65)。